

⑫ 公開特許公報 (A)

昭57—95966

⑪ Int. Cl.³

C 07 D 239/78

239/82

401/12

// A 61 K 31/505

識別記号

A B F

A B R

A C B

A D N

庁内整理番号

7431—4C

7431—4C

6580—4C

⑬ 公開 昭和57年(1982) 6月15日

発明の数 1

審査請求 未請求

(C 07 D 401/12

211/00

239/00)

(全 25 頁)

⑭ 新規な2(1H)ーキナゾリノン誘導体

西宮市岡度町4番1—105

⑮ 特 願 昭55—171521

⑯ 出 願 昭55(1980)12月4日

⑰ 発 明 者 山本道博

西宮市高木東町16番40号—309

⑱ 発 明 者 小柴正雄

⑲ 発 明 者 小里幸徳

宝塚市売布2丁目14—7

⑳ 出 願 人 住友化学工業株式会社

大阪市東区北浜5丁目15番地

㉑ 代 理 人 弁理士 木村勝哉

最終頁に続く

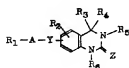
明 細 書

1. 発明の名称

新規な2(1H)ーキナゾリノン誘導体

2. 特許請求の範囲

(A) 一般式



〔式中、 R_1 は水素原子、低級アルカノイルオキシ基、アロイルオキシ基、ホルミル基、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、シアノ基または R_7 $\text{N}=\text{O}$ （ここで、 R_7 および R_8 は水素原子、低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基またはカルボキシ低級アルキル基であるが、 R_7 $\text{N}=\text{O}$ はピペリジノ基またはモルホリノ基であってもよい。）を、 A は炭素数4〜20の飽和または不飽和の炭化水素残基であって、直鎖

状、分枝状もしくは環状構造をとることができるが、 R_1 が水素原子であってかつ A が飽和炭化水素残基である場合には、炭素数が5〜20であり、それ以外の場合には、 A は水素基、低級アルカノイルオキシ基またはアロイルオキシ基を含んでいてもよい。 Y は酸素原子、イオウ原子、スルフィニル基またはスルホニル基、 R_2 は水素原子、ハロゲン原子または低級アルキル基、 R_3 はアリール基または低級アルキル基を意味し、 R_4 は水素原子、 R_5 は水素原子、低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、低級アルコキシカルボニルアルキル、カルボキシ低級アルキル基または R_9 $\text{N}=\text{O}$ （ここで、 R_9 および R_{10} は低級アルキル基またはヒドロキシ低級アルキル基であるが、 R_9 $\text{N}=\text{O}$ はピペリジノ基またはモルホリノ基であってもよく、 B は低級アルキレン基を意味する。）を意味するが、 R_4 および R_5 は共に結合して単結合を形成し、 R_4 の結合するCと R_5 の結合するNとの間に $\text{O}=\text{N}$ を形

成させることもできる。さらに、 R_8 は水素原子、低級アルキル基、低級シクロアルキルアルキル基、低級ハロアルキル基、低級アルケニル基、低級アルコキシアルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、低級アルコキシカルボニルアルキル基、カルボキシ低級アルキル基または $\begin{smallmatrix} R_{11} \\ R_{12} \end{smallmatrix}N-B'$ （ここで、 R_{11} および R_{12} は低級アルキル基またはヒドロキシ低級アルキル基であるが、 $\begin{smallmatrix} R_{11} \\ R_{12} \end{smallmatrix}N$ はビペリジノ基またはモルホリノ基であつてもよく、 B' は低級アルキレン基を意味する。）を、 Z は酸素原子またはイオウ原子を意味する。）

であらわされる2（ノH）-キナゾリノン誘導体。

- (4) R_4 が水素原子である特許請求の範囲第ノ項記載の2（ノH）-キナゾリノン誘導体。
 (5) R_4 および R_8 が水素原子である特許請求の範囲第ノ項記載の2（ノH）-キナゾリノン誘導体。

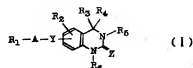
数4~20の飽和または不飽和の炭化水素残基であつて、直鎖状、分岐状もしくは環状構造をとることができるが、 R_1 が水素原子であつてかつ A が飽和炭化水素残基である場合には炭素数が5~20であり、それ以外の場合には、 A は水酸基、低級アルカノイルオキシ基またはアロイルオキシ基を含んでいてもよい。 Y は酸素原子、イオウ原子、スルフィニル基またはスホニル基を、 R_9 は水素原子、ハロゲン原子または低級アルキル基を、 R_3 はアリール基または低級アルキル基を意味し、 R_4 は水素原子を、 R_8 は水素原子、低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、低級アルコキシカルボニルアルキル基、カルボキシ低級アルキル基または $\begin{smallmatrix} R_9 \\ R_{10} \end{smallmatrix}N-B'$ （ここで、 R_9 および R_{10} は低級アルキル基またはヒドロキシ低級アルキル基であり、さらに $\begin{smallmatrix} R_9 \\ R_{10} \end{smallmatrix}N$ はビペリジノ基またはモルホリノ基であつてもよく、 B' は低級アルキレン基を意味する。）を意味するが、 R_4 および R_8 は共に結合して単

- (4) R_8 が水素原子である特許請求の範囲第ノ項記載の2（ノH）-キナゾリノン誘導体。
 (5) R_1 がカルボキシル基である特許請求の範囲第ノ項記載の2（ノH）-キナゾリノン誘導体。

3. 発明の詳細な説明

本発明は新規な2（ノH）-キナゾリノン誘導体~~その製造法~~に関する。

さらに詳しく言えば、本発明は一般式(1)



〔式中、 R_1 は水素原子、低級アルカノイルオキシ基、アロイルオキシ基、ホルミル基、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、シアノ基または $\begin{smallmatrix} R_7 \\ R_8 \end{smallmatrix}N-CO-$ （ここで、 R_7 および R_8 は水素原子、低級アルキル基またはヒドロキシ低級アルキル基を意味するが、両者は一緒になつてビペリジノ基またはモルホリノ基を形成することもできる。）を、 A は炭素

結合を形成し、 R_4 の結合するCと R_8 の結合するNとの間 $C=N$ を形成させることもできる。さらに、 R_8 は水素原子、低級アルキル基、低級シクロアルキル基、低級ハロアルキル基、低級アルケニル基、低級アルコキシアルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、低級アルコキシカルボニルアルキル基、低級カルボキシルアルキル基または $\begin{smallmatrix} R_{11} \\ R_{12} \end{smallmatrix}N-B'$ （ここで、 R_{11} および R_{12} は低級アルキル基またはヒドロキシ低級アルキル基であるが、 $\begin{smallmatrix} R_{11} \\ R_{12} \end{smallmatrix}N$ はビペリジノ基またはモルホリノ基であつてもよく、 B' は低級アルキレン基を意味する。）を、 Z は酸素原子またはイオウ原子を意味する。）

であらわされる2（ノH）-キナゾリノン誘導体~~その製造法~~に関するものである。

本発明において、低級アルキル基という表現は例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、n-ヘキシルなどの $C_1 \sim C_6$ アルキル基を意味する。低

級アルコキシ基としては、例えばメトキシ、エトキシ、ロープロポキシ、イソプロポキシ、ノーブトキシ、イソブトキシ、tert-ブトキシなどの $C_1 \sim C_4$ アルコキシ基が含まれ、ヒドロキシ低級アルキル基としては、例えば2-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシプロピル、3-ヒドロキシプロピル、3-ヒドロキシブチル、4-ヒドロキシブチル、ノメチル-3-ヒドロキシプロピル、2, 3-ジヒドロキシプロピルなどのヒドロキシ $C_2 \sim C_4$ アルキル基があげられる。低級アルカノイルオキシ基は、カルボキシ基、水酸基等の置換基を有していてもよく、例えばアセトキン、プロピオニルオキシ、ピバロイルオキシ、ヒドロキシアセトキシ、3-カルボキシプロピオニルオキシなどの $O_2 \sim C_4$ アルカノイルオキシ基があげられ、アロイルオキシ基としては、例えばベンゾイルオキシ、置換ベンゾイルオキシ、ニコチノイルオキシなどがあげられる。さらに、低級シクロアルキルアルキル基としては、例えばシクロプロピルメチル、シクロ

プロピルエチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチルなどの($C_3 \sim C_6$)シクロアルキル($C_1 \sim C_2$)アルキル基があげられ、低級ハロアルキル基としては、2-クロロエチル、2, 2-ジフルオロエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、3-クロロプロピル、2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロピル、2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロピル、4-クロロブチルなどのハロ $C_2 \sim C_4$ アルキル基があげられ、低級アルケニル基としては、例えばアリル、2-ブテニル、3-ブテニル、3-メチル-2-ブテニルなどの $C_3 \sim C_5$ アルケニル基があげられる。低級アルコキシアルキルとしては、例えば2-メトキシエチル、2-エトキシエチル、2-イソプロポキシエチル、3-メトキシプロピル、3-エトキシプロピルなどの($C_1 \sim C_4$)アルコキシ($C_1 \sim C_6$)アルキルがあげられ、カルボキシ低級アルキル基としては、例えばカルボキシメチル、ノ-カルボキシエチル、2-カルボキシエチル、3-カルボ

キシプロピル、4-カルボキシブチル、5-カルボキシペンチルなどのカルボキシ $C_1 \sim C_6$ アルキル基があげられる。前記一般式(1)中、Aで示される飽和または不飽和の炭化水素残基は直鎖状、分岐状もしくは環状の例れでもよく、例えば、炭素数4~20の環状飽和炭化水素残基、1~5個の不飽和結合を含有する炭素数4~20の直鎖もしくは分岐状の不飽和炭化水素残基(幾何異性体を含む)および炭素数3~6の飽和または不飽和の環状炭化水素残基もしくはフェニレン基を含有するアルキレンまたはアルケニレン基(幾何異性体を含む)が含まれる。 R_1 -Aで置換される置換基の具体例としては、例えば、ローベンチル、イソベンチル、ネオベンチル、tert-ベンチル、ノ、2-ジメチルプロピル、ノ-メチルブチル、ローヘキシル、2-メチルペンチル、3-メチルペンチル、4-メチルペンチル、ノ、3-ジメチルペンチル、ローヘプチル、2, 2-ジメチルペンチル、ローオクタチル、ローノニル、ローデシル、ノメ

チルノニル、ローウンデシル、ロードデシル、ロートリデシル、ローテトラデシル、ローペンタデシル、ローヘキサデシル、ローオクタデシル、ローノナデシル、ローエイコシル、2-ペンテニル、4-ペンテニル、2-メチル-3-ブテン-2-イル、3-メチル-2-ブテニル、2-メチル-3-ブテン-2-イル、3-メチル-3-ブテニル、3-ペンチン-ノ-イル、2-ヘキセニル、3-ヘキセニル、ノ-メチル-4-ペンテニル、2, 4-ヘキサジエニル、4-ヘキシ-2-イル、6-メチル-5-ヘプテン-2-イル、3, 7-ジメチル-2, 6-オクタジエニル、ノ-ウンデセニル、3, 7-ジメチル-6-オクテニル、3, 7, ノ-トリメチル-2, 6, ノ-ドデカトリエニル、7-オクタデセニル、3, 7, ノ, ノ-テトラメチル-3-ヘキサデセニル、シクロプロピルエチル、メチルシクロプロピルメチル、ジメチルシクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、シクロペンチ

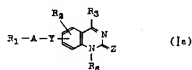
ルエチル、シクロヘキシルメチル、ノヒドロキシシクロヘキシルメチル、シクロヘキシルエチル、シクロヘキシルブチル、シクロヘキセニルメチル、4-イソプロピルシクロヘキシルメチル、2-(2, 2, 3-トリメチル-3-シクロペンチル)エチル、2-メチル-4-(2, 6, 6-トリメチル-ノシクロヘキセン-1-イル)-3-ブチル、3, 7-ジメチル-9-(2, 6, 6-トリメチル-ノシクロヘキセン-1-イル)-2, 4, 6, 8-ノナテトラニル、ペンシル、p-メトキシペンシル、p-カルボキシペンシル、α-メチル-p-タロルペンシル、p-イソプロピルペンシル、フェネチル、p-カルボキシフェネチル、p-メチルフェネチル、3-フェニル-2-プロピル、2-メチル-3-フェニル-2-プロピル、4-カルボキシブチル、4-シアノブチル、4-エトキシカルボニルブチル、5-カルボキシペンチル、2-カルボキシ-2, 2-ジメチルエチル、3-エトキシカルボニル

ノメチルプロピル、3-カルボキシノメチルプロピル、3-ホルミル-2-メチル-2-プロピル、3-カルボキシ-2-メチル-2-プロピル、3-カルボキシ-2, 2-ジメチル-3-ヒドロキシプロピル、3-カルボキシ-2-ブチル、3-ホルミル-2-ブチル、2-エトキシカルボニル-2-ブチル、3-エトキシカルボニル-3-ペンチル、2-カルボキシ-2-ブチル、4-エトキシカルボニル-3-ヒドロキシ-3-メチルブチル、4-カルボキシ-3-ヒドロキシ-3-メチルブチル、4-カルボキシ-3-メチル-3-ブチル、4-アセトキシ-2-メチル-2-ブチル、4-アセトキシ-3-メチル-2-ブチル、4-ニコチンイルオキシ-3-メチル-2-ブチル、4-ヒドロキシ-3-メチル-2-ブチル、3-カルボキシ-3-メチルブチル、4-カルボキシ-4-メチルペンチル、5-カルボキシ-5-メチルヘキシル、ノノカルボキシノノヘキシル-3-ウンデセ

ニル、シクロヘキシル-エトキシカルボニルメチル、4-(N-エチルカルバモイル)ブチル、4-(N-2-ヒドロキシエチルカルバモイル)ブチル、5-(N, N-ビス-2-ヒドロキシエチルカルバモイル)ペンチル、4-ビベリジノカルボニルブチル、5-モルホリノカルボニルペンチル、3-(N-2-カルボキシエチルカルバモイル)-2, 2-ジメチル-3-ヒドロキシプロピルなどがあげられる。R₃で定義されるアリール基としては、例えばフェニル、ハロフェニル、低級アルコキシフェニル、低級アルキルフェニル、チエニルおよびピリジルなどがあげられる。R₁₀はN-3で表わされる置換基としては、例えば2(N, N-ジエチルアミノ)エチル、3-(N, N-ジメチルアミノ)プロピル、2-(N, N-ビス-β-ヒドロキシエチルアミノ)エチル、2-ビベリジノエチル、2-モルホリノエチル、3-モルホリノプロピルなどがあげられる。

R₄およびR₅が共に結合して単結合を形成し、

R₄の結合するCとR₅の結合するNとの間にC=Nを形成する化合物は一般式 (Ia)



〔式中、R₁、R₂、R₃、R₅、A、YおよびZは前記と同じ意味を有する。〕

で表わすことができる。

本発明の前記一般式(I)で表わされる新規な2(ノH)-キナゾリノン誘導体は、血中脂質低下作用、血管拡張作用、血小板凝集抑制作用、抗アレルギー作用等の優れた薬理作用を有し、かつ低毒性であるため、医薬として有用である。

本発明に含まれる新規2(ノH)-キナゾリノン誘導体の具体例としては、例えば下記化合物があげられる。

ノニロプロピル-6-(3-メチル-2-ブチルオキシ)-4-フェニル-2(ノH)-キナゾリノン

／－イソブピル－７－（３－メチル－２－
ブチニルオキシ）－４－フェニル－２（／＼）

－キナゾリノン

／－イソブチル－６－（５－カルボキシベ
ンチルオキシ）－４－フェニル－２（／＼）

－キナゾリノン

／－イソブチル－６－（５－カルボキシベ
ンチルチオ）－４－フェニル－２（／＼）－
キナゾリノン

／－ローベンチル－７－（５－カルボキシ
ベンチルオキシ）－４－フェニル－２（／＼）
－キナゾリノン

／－シクロプロピルメチル－６－（３－メ
チル－２－ブチニルオキシ）－４－フェニル
－２（／＼）－キナゾリノン

／－シクロプロピルメチル－６－（３－メ
チル－２－ブチニルスルフィニル）－４－フ
ェニル－２（／＼）－キナゾリノン

／－シクロプロピルメチル－６－イソベン
チルスルホニル－４－フェニル－２（／＼）

／－シクロプロピルメチル－６－（２－カ
ルボキシ－２，２－ジメチルエトキシ）－４－
フェニル－２（／＼）－キナゾリノン

／－シクロプロピルメチル－６－（４－ヒ
ドロキシ－３－メチル－２－ブチニルオキシ）
－４－フェニル－２（／＼）－キナゾリノン

／－シクロプロピルメチル－６－（３－カ
ルボキシ－２－ブチニルオキシ）－４－フェ
ニル－２（／＼）－キナゾリノン

／－シクロプロピルメチル－６－（２－カ
ルボキシ－２－ブチルオキシ）－４－フェニ
ル－２（／＼）－キナゾリノン

／－シクロプロピルメチル－６－（４－カ
ルボキシ－３－ヒドロキシ－３－メチルブト
キシ）－４－フェニル－２（／＼）－キナゾ
リノン

／－シクロプロピルメチル－６－（４－ニ
コチニルオキシ－３－メチル－２－ブチニ
ルオキシ）－４－フェニル－２（／＼）－キ
ナゾリノン

－キナゾリノン

／－シクロプロピルメチル－６－（３， 7
－ジメチル－２， 6－オクタジエニルオキシ）
－４－フェニル－２（／＼）－キナゾリノン

／－シクロプロピルメチル－６－（３， 7，
／－トリメチル－２， 6， ／－ドデカト
リエニルオキシ）－４－フェニル－２（／＼）
－キナゾリノン

／－シクロプロピルメチル－７－（３， 7
－ジメチル－9－（２， 6， 6－トリメチル
－／－シクロヘキセン－／－イル）－２， 4，
6， 8－ノナデトラエニルオキシ）－４－フ
ェニル－２（／＼）－キナゾリノン

／－シクロプロピルメチル－６－（５－カ
ルボキシベンチルオキシ）－４－フェニル－
２（／＼）－キナゾリノン

／－シクロプロピルメチル－６－（３－ホ
ルミル－２－ブチニルオキシ）－４－フェニ
ル－２（／＼）－キナゾリノン

／－シクロプロピルメチル－６－（３－カ
ルボキシ－２， 2－ジメチル－３－ヒドロキ
シプロポキシ）－４－フェニル－２（／＼）
－キナゾリノン

／－シクロプロピルメチル－６－（４－カ
ルボキシ－４－メチルベンチルオキシ）－４－
フェニル－２（／＼）－キナゾリノン

／－シクロプロピルメチル－６－〔 3－(H
－２－カルボキシエチルカルバモイル）－２，
2－ジメチル－３－ヒドロキシプロポキシ〕
－４－フェニル－２（／＼）－キナゾリノン

／－シクロプロピルメチル－６－〔 5－(H
－２－ヒドロキシエチルカルバモイル）ベン
チルオキシ〕－４－フェニル－２（／＼）－
キナゾリノン

／－シクロプロピルメチル－６－（４－ヒ
ペリジノカルボニルブトキシ）－４－フェニ
ル－２（／＼）－キナゾリノン

ノシクロプロピルメチル-6-(5-モ
ルホリノカルボニルベンチルオキシ)-4-
フェニル-2(ノH)-キナゾリノン

ノシクロプロピルメチル-6-(p-カ
ルボキシベンジルオキシ)-4-フェニル-
2(ノH)-キナゾリノン

ノシクロプロピルメチル-6-(3-メ
チル-2-ブテニルオキシ)-4-(3-ビ
リジル)-2(ノH)-キナゾリノン

ノシクロヘキシルメチル-6-イソブチ
ルオキシ-4-(3-ビリジル)-2(ノH)-
キナゾリノン

ノ(3-メチル-2-ブテニル)-6-
(5-カルボキシベンチルオキシ)-4-フ
ェニル-2(ノH)-キナゾリノン

ノ(2-イソブチルオキシエトキシ)-6-
(3-カルボキシ-2-ブテニルオキシ)-
4-フェニル-2(ノH)-キナゾリノン

ノイソブチル-6-(5-カルボキシベ
ンチルオキシ)-3,4-ジヒドロ-4-フ
ェニル-2(ノH)-キナゾリノン

ノロベンチル-7-(5-カルボキシ
ベンチルオキシ)-3,4-ジヒドロ-4-
フェニル-2(ノH)-キナゾリノン

ノシクロプロピルメチル-6-(3-カ
ルボキシ-2-ブテニルオキシ)-3,4-
ジヒドロ-4-フェニル-2(ノH)-キナ
ゾリノン

ノシクロプロピルメチル-6-(4-カ
ルボキシ-3-ヒドロキシ-3-メチルブト
キシ)-3,4-ジヒドロ-4-フェニル-
2(ノH)-キナゾリノン

ノシクロプロピルメチル-6-(5-モ
ルホリノカルボニルベンチルオキシ)-3,
4-ジヒドロ-4-フェニル-2(ノH)-
キナゾリノン

ノ(4-ヒドロキシブチル)-6-(5-
カルボキシベンチルオキシ)-4-フェニ
ル-2(ノH)-キナゾリノン

ノ(3-カルボキシプロピル)-6-(3-
メチル-2-ブテニルオキシ)-4-フェ
ニル-2(ノH)-キナゾリノン

ノ(3-カルボキシプロピル)-6-(3-
メチル-2-ブテニルオキシ)-4-(p-
メトキシフェニル)-2(ノH)-キナゾ
リノン

ノ(3-カルボキシプロピル)-6-(3-
ヒドロキシ-3-メチルブチルスルホニル)-
4-フェニル-2(ノH)-キナゾリノン

ノ(3-カルボキシプロピル)-6-シ
クロプロピルエトキシ-4-フェニル-2(ノH)-
キナゾリノン

ノ[3-(N,N-ジメチルアミノ)ブ
ロピル]-6-(3-メチル-2-ブテニル
オキシ)-4-フェニル-2(ノH)-キナ
ゾリノン

ノシクロプロピルメチル-6-(3-メ
チル-2-ブテニルオキシ)-3,4-ジヒ
ドロ-4-(3-ビリジル)-2(ノH)-キ
ナゾリノン

ノ(3-カルボキシプロピル)-6-(3-
メチル-2-ブテニルオキシ)-3,4-
ジヒドロ-4-フェニル-2(ノH)-キナ
ゾリノン

ノシクロプロピルメチル-6-(3-メ
チル-2-ブテニルオキシ)-3-(2-ヒ
ドロキシエチル)-3,4-ジヒドロ-4-
フェニル-2(ノH)-キナゾリノン

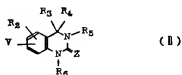
ノシクロプロピルメチル-6-(3-メ
チル-2-ブテニルオキシ)-3-カルボキ
シメチル-3,4-ジヒドロ-4-フェニル-
2(ノH)-キナゾリノン

ノシクロプロピルメチル-6-(3-メ
チル-2-ブテニルオキシ)-3-(2-モ
ルホリノエチル)-3,4-ジヒドロ-4-
フェニル-2(ノH)-キナゾリノン

ノロプロピル-6-(3-メチル-2-ブテニルオキシ)-3-(N,N-ジエチルアミノエチル)-3,4-ジヒドロ-4-フェニル-2(1H)-キナゾリノン

前記一般式(I)であらわされる2(1H)-キナゾリノン誘導体は、例えば次に示す何れかの方法によって製造することができる。即ち、

(a) 一般式(II)



[式中、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆およびZは前記と同じ意味を有し、Yは下記一般式(III)におけるWと反応してエーテル結合(-O-)またはチオエーテル結合(-S-)を与える官能基を示す。]

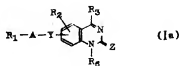
であらわされる化合物と、一般式(III)



[式中、R₁およびAは前記と同じ意味を有

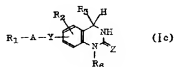
〔式中、R₁、R₂、R₃、R₆およびAは前記と同じ意味を有し、R₇が水素基である場合にはR₆は水素原子であるが、R₇およびR₆は一層に於てオキシ基を形成することでもできる。]

であらわされる化合物と、尿素、カルバミン酸エステル、シアン酸塩またはチオシアン酸塩とを反応させることによって、一般式(Ia)



[式中、R₁、R₂、R₃、R₆、A、YおよびZは前記と同じ意味を有する。]

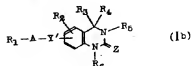
または一般式(Ic)



[式中、R₁、R₂、R₃、R₆、A、YおよびZ

し、Wは上記一般式(II)におけるVと反応してエーテル結合(-O-)またはチオエーテル結合(-S-)を与える官能基を示す。]

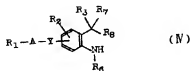
であらわされる化合物とを反応させることによって、一般式



[式中、R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆、AおよびZは前記と同じ意味を有し、Y'は酸素原子またはイオウ原子を意味する。]

であらわされる2(1H)-キナゾリノン誘導体を得るか、

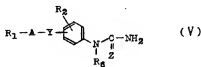
(b) 一般式(IV)



は前記と同じ意味を有する。]

であらわされる2(1H)-キナゾリノン誘導体を得るか、

(c) 一般式(V)



[式中、R₁、R₂、R₆、A、YおよびZは前記と同じ意味を有する。]

であらわされる化合物と、一般式(VI)



[式中、R₃は前記と同じ意味を有する。]

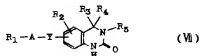
であらわされるアルデヒドとを反応させて上記一般式(Ic)の2(1H)-キナゾリノン誘導体を得るか、

(d) 上記一般式(Ia)であらわされる2(1H)-キナゾリノン誘導体を還元することによって、上記一般式(Ic)であらわされる3,4-ジヒドロ-2(1H)-キナゾリノン誘導体

を得るか、

- (e) : 逆に、上記一般式 (Ic) であらわされる、
4-ヒドロ-2 (ノH) -キナゾリノン誘
導体を酸化することによって、上記一般式 (Ia)
であらわされる2 (ノH) -キナゾリノンを得
るか、

- (f) 一般式 (VII)



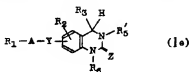
〔式中、R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、AおよびY
は前記と同じ意味を有する。〕

であらわされる化合物と、一般式 (VIII)



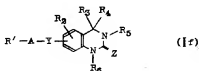
〔式中、R₆は前記と同じ意味を有する。〕
であらわされるアルコールの反応性誘導体と
を反応させることによって、一般式 (Id)

を反応させることによって、一般式 (Ie)

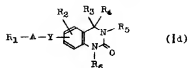


〔式中、R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、A、YおよびZ
は前記と同じ意味を有する。〕
であらわされる2 (ノH) -キナゾリノン誘
導体を得るか、

- (h) 一般式 (If)



〔式中、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆、A、YおよびZ
は前記と同じ意味を有し、R'は低級アル
コキシカルボニル基またはシアノ基を意
味する。〕
であらわされる2 (ノH) -キナゾリノン誘
導体を加水分解することによって、一般式 (Ig)



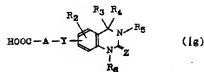
〔式中、R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆、Aおよ
びYは前記と同じ意味を有する。〕
であらわされる2 (ノH) -キナゾリノン誘
導体を得るか、

- (g) 前記一般式 (Ic) であらわされる2 (ノH)
-キナゾリノン誘導体と、一般式 (IX)

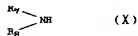


〔式中、R₉'は低級アルキル基、ヒドロキシ
低級アルキル基、カルボキシ低級アルキル
基またはR₉'-N-B- (ここで、R₉およびR₁₀
は低級アルキル基またはヒドロキシ低級アル
キル基であるが、R₉'-N-はビベリジノ
基またはモルホリノ基であってもよく、B
は低級アルキレン基を意味する。) を意味
する。〕

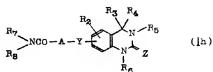
であらわされるアルコールの反応性誘導体と



- 〔式中、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆、A、Yおよ
びZは前記と同じ意味を有する。〕
であらわされる2 (ノH) -キナゾリノン誘
導体を得るか、
(i) 上記一般式 (Ig) であらわされるカルボン酸
の反応性誘導体と、一般式 (X)



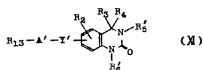
〔式中、R₇'およびR₈は前記と同じ意味を有
する。〕
であらわされるアミンとを反応させることによ
って、一般式 (Ih)



[式中、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 A 、 Y および Z は前記と同じ意味を有する。]

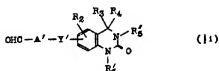
であらわされる2(ノH)ーキナゾリノン誘導体を得るか、

(j) 一般式 (XI)



[式中、 R_2 、 R_3 および R_4 は前記と同じ意味を有し、 R_{13} はヒドロキシメチル基またはホルミル基を、 R_5 は低級アルキル基またはカルボキシ低級アルキル基を、 R_6 は低級アルキル基、低級シクロアルキルアルキル基、低級アルケニル基または低級アルコキシアルキル基を意味するが、 R_4 および R_5 は共に結合し、 R_4 の結合するOと R_5 の結合するNとの間にO=N結合を形成させることもできる。さらに A' は前記一般式Iにおける A の定数から水酸基を除いた官能基を意

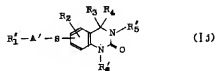
味する誘導体を酸化することによって、一般式 (I)。



[式中、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 A' および Y' は前記と同じ意味を有する。]

であらわされる2(ノH)ーキナゾリノン誘導体を得るか、

(k) 一般式 (Ia)

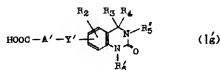


[式中、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 および A' は前記と同じ意味を有し、 R_1' は水素原子、低級アルカノイルオキシ基、アロイルオキシ基、カルボキシ基または低級アルコキシカルボニル基を意味する。]

であらわされる2(ノH)ーキナゾリノン誘

導し、 Y' は酸素原子またはスルホニル基を意味する。]

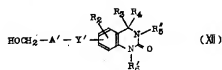
であらわされる2(ノH)ーキナゾリノン誘導体を酸化することによって、一般式 (Ia)



[式中、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 A' および Y' は前記と同じ意味を有する。]

であらわされる2(ノH)ーキナゾリノン誘導体を得るか、

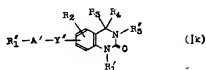
(l) 一般式 (XI)



[式中、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 A' および Y' は前記と同じ意味を有する。]

であらわされるアルコールまたはその反応性

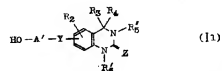
導体を酸化することによって、一般式 (Ia)



[式中、 R_1' 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 および A' は前記と同じ意味を有し、 Y' はスルフィニル基またはスルホニル基を意味する。]

であらわされる2(ノH)ーキナゾリノン誘導体を得るか、

(m) 一般式 (Ib)



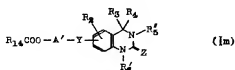
[式中、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 A' 、 Y および Z は前記と同じ意味を有する。]

であらわされる2(ノH)ーキナゾリノン誘導体と、一般式 (XIII)



〔式中、 R_{14} は低級アルキル基またはアリール基を意味する。〕

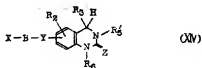
であらわされるカルボン酸またはその反応性誘導体とを反応させることによって、一般式 (Im)



〔式中、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5^* 、 R_6^* 、 R_{14} 、 A' 、 Y および Z は前記と同じ意味を有する。〕

であらわされる2(/ H) - キナゾリノン誘導体を得るか、

(n) 一般式 (XV)

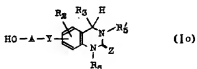


〔式中、 R_2 、 R_3 、 R_4^* 、 R_5 、 Y および Z は前記と同じ意味を有し、 X はハロゲン原子を

〔式中、 R_1''' 、 R_2 、 R_3 、 R_4^* 、 R_5 、 A 、 Y および Z は前記と同じ意味を有する。〕

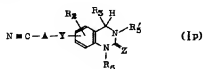
であらわされる2(/ H) - キナゾリノン誘導体を得るか、

(o) 一般式 (Io)



〔式中、 R_2 、 R_3 、 R_4^* 、 R_5 、 A 、 Y および Z は前記と同じ意味を有する。〕

であらわされるアルコールの反応性誘導体とシアン化アルカリとを反応させることによって、一般式 (Ip)



〔式中、 R_2 、 R_3 、 R_4^* 、 R_5 、 A 、 Y および Z は前記と同じ意味を有する。〕

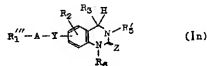
B は下記一般式 (XV) の化合物と反応して形成一般式 (I) における A を与える官能基を意味する。〕

であらわされる化合物と、一般式 (XV)



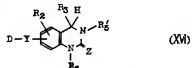
〔式中、 R_1''' は低級アルコキシカルボニル基、シアノ基またはカルボキシ基を、 R_{15} は低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル基またはシアノ基を、 R_{16} は水素原子、低級アルキル基、低級シクロアルキル基または低級アルケニル基を意味する。〕

であらわされる化合物とを反応させ、次いで得られた化合物を必要に応じて加水分解および脱炭酸することによって一般式 (In)



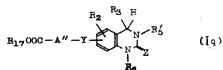
であらわされる2(/ H) - キナゾリノン誘導体を得るか、

(p) 一般式 (XVI)



〔式中、 R_2 、 R_3 、 R_4^* 、 R_5 、 Y および Z は前記と同じ意味を有し、 D は1個のケトン基またはホルミル基を含有する炭素数3~7の飽和または不飽和の炭化水素残基を意味する。〕

であらわされる化合物と、亜鉛またはマグネシウム存在下にα-ハロゲン化脂肪族低級アルキルエステルとを反応させ、次いで加水分解することによって、一般式 (Iq)



(式中、 R_2 、 R_3 、 R_6 、 R_0 、 Y および Z は前記と同じ意味を有し、 R_{17} は低級アルキル基を、 A' は前記一般式(I)のAの定義の中、エステル β 位に水酸基を含有するものを意味する。)

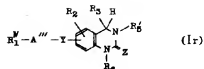
であらわされる2(ノH)ーキナゾリノン誘導体を得るか、あるいは

(a) 前記一般式(XM)の化合物と、一般式(XM)



(式中、 R_1^V は水素原子、低級アルカノイルオキシ基、アロイルオキシ基、低級アルコキシカルボニル基またはシアノ基を、 E は前記一般式(XM)におけるDと結合して、下記一般式(IV)における A''' を与える官能基を、 u はホスホニウムハライドまたはホスホネートを意味する。)

であらわされる化合物とを、強塩基性物質の存在下に反応させることによって、一般式(IV)



(式中、 R_1^V 、 R_2 、 R_3 、 R_6 、 R_0 、 Y および Z は前記と同じ意味を有し、 A''' は前記一般式(I)のAの定義の中、少くとも二重結合を有するものを意味する。)

であらわされる2(ノH)ーキナゾリノン誘導体を得る方法が実施される。

(a)の方法は、前記一般式(II)の化合物と前記一般式(III)の化合物とを不活性溶媒中で、必要ならばアルカリの存在下に室温または加熱下に反応させて、エーテル結合またはチオエーテル結合を形成させることにより行われる。

一般式(II)および(III)において、 V および W は両者が反応してエーテル結合またはチオエーテル結合を与える官能基であるが、例えば一方が水酸基またはメルカプト基であって、他方は塩基、臭素、ヨウ素などのハロゲン原子、ベン

ゼン、ベンゼンスルホニルオキシ、γ-ブチルエンスルホニルオキシなどのアリールスルホニルオキシ基、またはメタンスルホニルオキシ、トリクロロメタンスルホニルオキシなどのアルキルスルホニルオキシ基である。一般的には、 V が水酸基またはメルカプト基である化合物が有利に使用される不活性溶媒としては、たとえばメタノール、エタノール、イソプロパノールなどのアルコール類、アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトンなどのケトン類、エーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチレングリコール、ジメチルエーテルなどのエーテル類、ベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、ヘキサメチルリン酸トリアミド、水あるいはこれらの混合溶媒が使用される。アルカリとしては、たとえば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、金属ナトリウム、水酸化ナトリウム、ナトリウ

ムメトキシド、ナトリウムエトキシドなどが適当である。官能基 A が水酸基を含む場合は、これを通常のアルコールの保護に用いられるエーテル類、アセタール類、ケタール類、カルボン酸エステル類の形で反応させた後、常法により保護基を脱離することによって目的物を得ることができる。

(b)の方法は、前記一般式(IV)であらわされる化合物と尿素、カルバミン酸エステル、シアン酸塩またはチオシアン酸塩とを、酸性物質の存在下に加熱することによって行われる。カルバミン酸エステルとしては、たとえばカルバミン酸メチル、カルバミン酸エチル、カルバミン酸ベンジルがあげられ、シアン酸塩としては、たとえばシアン酸ナトリウム、シアン酸カリウムがあげられ、チオシアン酸としてはたとえばチオシアン酸ナトリウム、チオシアン酸アンモニウムがあげられる。本反応に用いられる酸性物質としては、たとえば塩化亜鉛、臭化亜鉛などのルイス酸または酢酸、プロピオン酸、安息香

酸などの有機酸が適当である。シアン酸塩またはチオシアン酸塩を用いる場合は、酢酸等の有機酸を溶媒として過剰に使用するのが適当である。本反応は、たとえばトルエン、キシレン、クロルベンゼンなどの不活性溶媒中で行なうこともできる。

(c)の方法は、前記一般式(V)であらわされる化合物と前記一般式(VI)であらわされるアルデヒドとを、不活性溶媒中で酸性脱水剤の存在下に加熱蒸流して脱水縮合することにより行われる。

本縮合反応に用いられる酸性縮合剤としては、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、塩酸、塩化水素、臭化水素、塩化亜鉛、臭化亜鉛などの無機酸およびメタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、トリフルオロ酢酸などの有機酸があげられる。通常、化合物(V)に対して1.0~0.01当量の酸性縮合剤が使用されるが、たとえば R_4 が低級ハロアルキルである場合は、塩化亜鉛を10~5倍モル当量用いるのが好ましい。本反応の溶媒

ドロー2(ノH)-キナゾリノン誘導体を、適當な酸化剤を用いて不活性溶媒中で酸化することにより行われる。

本反応に使用される酸化剤としては、たとえば塩素、臭素、次亜塩素酸ナトリウム、イオウ、二酸化マンガ、過マンガ酸ナトリウム、クロム酸、メタヨウ素酸ナトリウムなどがあげられる。反応溶媒としては、たとえばベンゼン、トルエン、キシレン、クロルベンゼン、ジクロルベンゼン、~~トリ~~クロルトルエン、アセトン、メタノール、エタノール、ジオキサン、酢酸、水、ジメチルホルムアミドおよびこれらの混合溶媒の中から用いる酸化剤に応じて適宜選択される。酸化剤として塩素または臭素を使用する場合は、たとえば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシドなどの塩基性物質の存在下に反応させるのが適当である。また、イオウを用いる場合はジクロルベンゼンなどの置換ベンゼンを溶媒として加

としては、ベンゼン、トルエン、キシレン、エチルベンゼン、クメン、クロルベンゼン、~~ロー~~クロルトルエン、テトラクロルエタンなどが適当である。

(d)の方法は、前記一般式(Ia)の2(ノH)-キナゾリノン誘導体を、適當な還元剤を用いて不活性溶媒中で還元することにより行われる。

適當な還元方法としては、たとえば水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム、水素化ジイソブチルアルミニウムなどの金属水素化合物を用いるか、ニッケル、パラジウム、酸化白金、銅、コバルトなどの金属触媒を用いる方法があげられる。

本反応の溶媒としては、メタノール、エタノール、イソプロパノールなどのアルコール類、テトラヒドロフラン、ジオキサンなどのエーテル類が一般的に使用される。反応は露置で容易に進行し、必要に応じて冷却下行なうこともできる。

(a)の方法は、前記一般式(Ia)の3,4-ジヒ

ドロ流下により行われる。

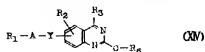
(f)および(g)の方法は、一般式(VII)または(IX)の化合物を、適當な不活性溶媒中で塩基性縮合剤の存在下に、一般式(VIII)または(X)のアルコールの反応性誘導体と反応させることにより行われる。

アルコールの反応性誘導体としては、たとえば、塩化物、臭化物、ヨー化物などのハロゲン化物あるいはパラトルエンスルホン酸エステル、メタンスルホン酸エステル、トリクロロメタンスルホン酸エステルなどのスルホン酸エステルが使用される。塩基性縮合剤としては、たとえば水酸化ナトリウム、ナトリウムメチレート、炭酸カリウムなどが適当である。

本反応の溶媒としては、たとえばベンゼン、トルエン、キシレン、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ジオキサン、ジメチルスルホキシドなどがあげられる。

本反応において、一般式(VII)における R_4 および R_5 が一様になってC=N結合を形成している

化合物の場合には、前記一般式 (Id) の 2 (ノ H) - キナゾリノン誘導体の他に一般式 (XV)



(式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 A および Y は前記と同じ意味を有する。)

であらわされるキナゾリノン誘導体が生成することがある。

(ii)の方法は、一般式 (Ie) の化合物を不活性希酸中で室温あるいは加熱下に静置またはアルカリと作用させることにより行われる。

本反応の希酸は、たとえばメタノール、エタノール、イソプロパノール、ローブタノール、エチレングリコールなどのアルコール類、アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン類、ジオキサン、酢酸、ベンゼン、トルエンなどの通常加水分解反応に使用されるものでよい。アルカリとしては、たとえば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化バリウム、

ジメチル基またはホルミル基をカルボキシル基に変換する試薬が用いられる。

適当な酸化剤として、たとえば過マンガン酸塩、クロム酸、二酸化マンガン、硝酸、酸化銀、過酸化ニッケル、臭素、次亜塩素酸塩、過酸化水素などがあげられる。反応溶媒としてはたとえばメタノール、エタノール、水、酢酸、ピリジン、アセトン、ジオキサン、クロロホルム、ベンゼン、トルエンなどおよびそれらの混合物の中から使用する酸化剤によって適宜選択される。反応は化合物 (Ii) の種類に応じて酸性、中性またはアルカリ性条件下に、冷却または加熱下に実施される。

(iv)の方法は、前記一般式 (Xii) のアルコールまたはその反応性誘導体を不活性希酸中で適当な酸化剤と反応させることにより行われる。

本反応に用いられる酸化剤としては、たとえば二酸化マンガン、無水クロム酸-ピリジン、無水クロム酸-ピリジン-塩化水素、無水クロム酸-ヘキサメチルリン酸トリアミド、ピリジ

ン酸ナトリウム、炭酸カリウムなどがあげられ、酸としては、たとえば硫酸、塩酸、臭化水素酸、硝酸、メタンスルホン酸、ピリジン塩酸塩などがあげられる。

(i)の方法は、一般式 (Ia) のカルボン酸の反応性誘導体と一般式 (X) のアミンとを不活性希酸中で反応させることにより行われる。

カルボン酸の反応性誘導体としては、酸ハロゲン化物、混合酸無水物またはエステル類が一般的に使用される。不活性溶媒としては、たとえばベンゼン、トルエン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメチルシエタン、ジクロロメタン、トリクロロエタン、アセトン、水、ジメチルホルムアミドなどがあげられる。反応溶媒は用いる原料物質によって異なるが、 0°C から溶媒の沸点の間で適宜選択される。

(j)の方法は、前記一般式 (X) の化合物を不活性希酸中で適当な酸化剤を用いて酸化することにより行われる。

本反応の酸化剤としては、一般的にヒドロキ

シ重クロム酸塩、二酸化セレン、ジメチルスルホキシドなどが適当である。反応溶媒としては、たとえばベンゼン、トルエン、石油エーテル、ピリジン、酢酸、塩化メチレン、ジメチルスルホキシド、ヘキサメチルリン酸トリアミド、水などが適宜選択して用いられる。反応溶媒は使用する酸化剤によって異なり、室温あるいは加熱下に実施される。また前記アルコールの反応性誘導体であるハロゲン化またはスルホン酸エステルを、ジメチルスルホキシドを用いて脱酢ナトリウムあるいは酢酸ソーダ塩の塩基の存在下に加熱することによっても目的のアルデヒド (Ii) を得ることができる。

(k)の方法は、前記一般式 (Ia) のスルフィド化合物を適当な酸化剤により、不活性希酸中で酸化することにより行われる。

本酸化反応は、緩和な条件下では一般にスルホキシド即ち Y^* がスルフィニル基である化合物を得ることができる。適当な酸化剤としては、たとえば二酸化マンガン、クロム酸、過ヨウ素

酸塩、硝酸化ルテニウム、過酸化水素、過酸塩などがあげられる。過マンガン酸塩、クロム酸またはタングステン酸ナトリウムあるいは五酸化バナジウム等の金属性酸に過酸化水素を作用させるなど、より強い条件下に反応を行くと、スルホン即ち Z^+ がスルホン基である化合物が得られる。半導体は酸化剤により異なるが、たとえば石油エーテル、ヘキサン、四酸化炭素、メタノール、エタノール、アセトン、水、酢酸およびこれらの混合物から適宜選択して用いられる。

(ii)の方法は、前記一般式 (11) の化合物に一般式 (XIII) のカルボン酸またはその反応性誘導体を作用させてエステル化することにより行われる。

カルボン酸の反応性誘導体としては、一般に酸クロライドまたは酸無水物が使用され、通常、不活性溶媒中では酸性物質の存在下に反応される。反応溶媒としては、たとえばベンゼン、トルエン、キシレン、塩化メチレン、クロロホルム、エーテル、テトラヒドロフラン、ジメチル

ロン酸ジエチル、エチルマロン酸ジエチル、アリルマロン酸ジエチル、シクロヘキシルマロン酸ジエチルなどのマロン酸誘導体およびイソ酪酸、イソブチロニトリル等が適当である。本反応に用いられる塩基性物質は、使用するカルボン酸誘導体の反応性によって適宜選択されるが、たとえばナトリウムメチラート、ナトリウムエチラート、カリウムセブチン酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸カリウム、水素化ナトリウム、ナトリウムアミド、リチウムジエチルアミド、リチウムイソプロピルアミドなどが用いられる。反応溶媒としては、たとえばメタノール、エタノール、イソプロパノール、セブチノール、セブチルアルコール、ベンゼン、トルエン、エーテル、テトラヒドロフラン、ジメチルシエタン、アセトン、水、ジメチルホルムアミド、液体アンモニアなどがあげられる。本融合反応は、強温または加熱下に行われ、通常反応溶媒の蒸気下に容易に進行する。

ホルムアミド、ピリジン、水およびこれらの混合物から適宜選択される。塩基性物質としては、たとえば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、ナトリウムメチラート、ナトリウムエチラート、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ピリジンなどが用いられる。本反応は過剰の酸クロライドまたは酸無水物を用いて無溶媒で行うことができる。また、一般式 (XIII) のカルボン酸を使用し、たとえば炭酸、三フッ化ホウ素エーテル、ポートルエンスルホン酸、強酸性イオン交換樹脂などの酸性物質の存在下に加熱することによりエステル化することもできる。

(iii)の方法は、前記一般式 (XIV) のハロゲン化合物と、塩基性物質の存在下に不活性溶媒中で、前記一般式 (XV) のカルボン酸誘導体とを融合させることにより行われる。

一般式 (XV) のカルボン酸誘導体としては、たとえばマロン酸ジエチル、マロン酸ジメチル、マロンニトリル、シアノ酢酸エチル、メチルマ

本融合反応による生成物がジエステル、シアノエステルまたはジニトリル化合物である場合は、方法(ii)と同様に加水分解することによってジカルボン酸とし、次いでこれを酸性加熱下に脱炭酸反応を行うか、ジエステルまたはシアノエステルの脱アルコキシカルボニル反応を行うことにより、目的の前記一般式 (Ia) の2(1/2)一キナゾリン誘導体を得ることができる。

(iv)の方法は、前記一般式 (1a) のアルコールの反応性誘導体を適当な溶媒中でシアニ化ナトリウムまたはシアニ化カリウムなどのシアニ化アルカリと反応させることにより行われる。

上記アルコールの反応性誘導体としては、塩化物、臭化物、ヨー化物、ポートルエンスルホン酸エステル、メタンスルホン酸エステルなどが適当であり、反応溶媒としてはメタノール、エタノール、アセトン、メチルイソブチルケトン、水、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドなどの極性溶媒が使用される。本置換反応は通常加熱下に実施さ

れる。

(D)の方法は、前記一般式(XM)のケトンまたはアルデヒド化合物に、不活性溶媒中で亜鉛またはマグネシウムの存在下にα-ハロゲン化脂肪族低級アルキルを反応させ、次いで酸性条件下に加水分解することにより行われる。

本反応は、いわゆるレフォルマツキー

(Reformatsky)反応であって、当該反応条件および操作法が一般的に適用される。本反応に用いられるα-ハロゲン化脂肪族低級アルキルエステルとしては、たとえばα-ブrom酢酸エチル、α-ブrom酢酸メチル、α-クロロ酢酸エチル、α-ブromプロピオン酸エチル、α-ブrom-γ-酪酸エチル、α-ブromイソ酪酸エチル、α-ブromイソ酪酸エチルなどがあげられる。反応溶媒としては、ベンゼン、トルエン、キシレン、エーテル、ブチルエーテル、テトラヒドロフランおよびこれらの混合物が使用され、通常溶媒の還流温度で反応が行われる。付加反応によって生成した異化亜鉛配位化合物

リフェニルホスホニウムプロマイド、ノーマチルメトキシカルボニルメチルトリフェニルホスホニウムプロマイド、シアノメチルトリフェニルホスホニウムプロマイド、α-カルボキシブチルトリフェニルホスホニウムプロマイドなどがあげられ、さらにホスホネートの例としては、たとえばジエチル エトキシカルボニルメチルホスホネート、ジエチルノ-エトキシカルボニルプロピルホスホネート、ジエチルノ-エトキシカルボニルアリルホスホネート、ジエチルノ-エトキシカルボニル-2-メチルアリルホスホネート、ジエチルシアノメチルホスホネートなどがあげられる。反応溶媒としては、たとえばエーテル、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテル、塩化メチレン、ベンゼン、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド、ヘキサメチルリン酸トリアミドなどが適当である。本反応においては、上記ホスホニウムハライドまたはホスホネートが強塩基性物質と作用して中間体の

を希硫酸、塩酸または酢酸などにより加水分解すると、目的のβ-ヒドロキシエステル(1;)が得られる。最後に、

(Q)の方法は、前記一般式(XM)のケトンまたはアルデヒド化合物に、不活性溶媒中で一般式(XM)のホスホニウムハライドまたはホスホネートとを強塩基性物質の存在下に反応させることによって、新たな炭素-炭素二重結合を形成することにより行われる。

本反応は、いわゆるウィッチヒ(Wittig)反応であって、当該反応条件および操作法が適当である。本反応に使用されるホスホニウムハライドの例としては、たとえばメチルトリフェニルホスホニウムプロマイド、エチルトリフェニルホスホニウムプロマイド、n-プロピルトリフェニルホスホニウムプロマイド、n-ブチルトリフェニルホスホニウムプロマイド、アリルトリフェニルホスホニウムプロマイド、ニトキシカルボニルメチルトリフェニルホスホニウムプロマイド、2-エトキシカルボニルエチルトリ

イリドを生成し、これがカルボニル基と反応してオレフィン化合物を与える。強塩基性物質としては、たとえばブチリチウム、フェニルリチウム、ナトリウムアミド、リチウムジエチルアミド、リチウムジイソプロピルアミド、水素化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムn-ブトキシド、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどが適宜選択して用いられる。

次に、実施例をあげて本発明の方法をさらに詳しく説明する。

実施例1

ノ-シクロプロピルメチル-β-ヒドロキシ-α-フェニル-2-(ノ)-キナゾリン6,0gをDMF30mlに懸濁し、ナトリウムメトキシド1.5gを加えて10分間攪拌後氷冷し、これにノ-プロモ-3-メチル-2-ブテン3.67gを滴下後、内温45℃で3時間加熱した。次いで減圧下反応液を濃縮し、残液に水を加え、水性ソーダ水層液を加え

てアルカリ性とし、クロロホルムで抽出した。
クロロホルム層を水洗してろ過で乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムに吸着させ、クロロホルム-メタノール(20:1, V/V)で溶出して精製すると、
ノシクロプロピルメチル-6-(3-メチル-2-ブタニルオキシ)-4-フェニル-2(1H)-キナゾリノン5.5gが得られた。これをエタノール-水から再結晶すると融点112~113°Cの黄色針状晶となった。

実施例2

実施例1におけるノプロモ-3-メチル-2-ブタニルの代りに対応するアルコールの反応性誘導体を用い、実施例1と同様に操作することによって下記の化合物が得られた。

ノシクロプロピルメチル-6-(4-アセトキシ-2-メチル-2-ブタニルオキシ)-4-フェニル-2(1H)-キナゾリノン
融点、93~95°C

ノシクロプロピルメチル-6-(n-ニルオキシ)-4-フェニル-2(1H)-キナゾリノン
融点 115~116°C

ノシクロプロピルメチル-6-(ローデシルオキシ)-4-フェニル-2(1H)-キナゾリノン

ノシクロプロピルメチル-6-シクロヘキシルメトキシ-4-フェニル-2(1H)-キナゾリノン
融点 129~129.5°C
6-ベンジルオキシ-ノシクロプロピルメチル-4-フェニル-2(1H)-キナゾリノン
融点 161.5~162°C

ノシクロプロピルメチル-6-(p-メトキシベンジルオキシ)-4-フェニル-2(1H)-キナゾリノン
融点 118~119.5°C

ノシクロプロピルメチル-6-(4-シアノブトキシ)-4-フェニル-2(1H)-キナゾリノン
融点 132~133°C

ノシクロプロピルメチル-6-(1,5-ジメチル-4-ヘキセニルオキシ)-4-フェニル-2(1H)-キナゾリノン

黄色油状 n_D^{25} 1.6001

ノシクロプロピルメチル-6-グラニルオキシ-4-フェニル-2(1H)-キナゾリノン
融点 108~109°C

ノシクロプロピルメチル-6-(3,7,11-トリメチル-2,6,10-ドデカトリエニルオキシ)-4-フェニル-2(1H)-キナゾリノン
 n_D^{25} 1.5972

ノシクロプロピルメチル-6-イソペンチルオキシ-4-フェニル-2(1H)-キナゾリノン
融点 96.5~97.5°C

ノシクロプロピルメチル-6-(ローヘプチルオキシ)-4-フェニル-2(1H)-キナゾリノン
融点 90~91°C

ノシクロプロピルメチル-6-(1,3-ジメチルブトキシ)-4-フェニル-2(1H)-キナゾリノン
 n_D^{25} 1.6072

実施例3

実施例1におけるノシクロプロピルメチル-6-ヒドロキシ-4-フェニル-2(1H)-キナゾリノンの代りに、対応するヒドロキシキナゾリノンまたはメルカプトキナゾリノンを用い実施例1と同様に操作することによって、下記の化合物が得られた。

6-(3-メチル-2-ブタニルオキシ)-4-フェニル-1-(ノプロピル)-2(1H)-キナゾリノン

融点 147~148°C

ノメチル-6-(3-メチル-2-ブタニルオキシ)-4-フェニル-2(1H)-キナゾリノン
融点 104~107°C

6-(3-メチル-2-ブタニルオキシ)-4-フェニル-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-2(1H)-キナゾリノン
融点 106.5~107.5°C

ノシクロプロピルメチル-7-(3-メ
チル-2-ブテニルオキシ)-4-フェニル
-2(ノH)-キナゾリノン

融点 88~89.5℃

実施例4

実施例1におけるノシクロプロピルメチル-6-ヒドロキシ-4-フェニル-2(ノH)-キナゾリノンおよびノプロモ-3-メチル-2-ブテンの代りに、6-ヒドロキシ-4-フェニル-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-2(ノH)-キナゾリノンおよびノプロモペンタンを用い、実施例1と同様に操作することによって6-(ノペンチルオキシ)-4-フェニル-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-2(ノH)-キナゾリノンが得られた。

融点 147~147.5℃

実施例5

水酸化ナトリウム0.82gの水100ml溶液に、ノシクロプロピルメチル-6-ヒドロキシ-

ノシクロプロピルメチル-6-(ノ-ヘキシルオキシ)-4-フェニル-2(ノH)-キナゾリノン 融点 84~85℃

実施例7

ノシクロプロピルメチル-6-メルカプト-4-フェニル-2(ノH)-キナゾリノン3.08gをDMF40mlに溶解し、6.5%水酸化ナトリウム0.39gを氷冷下に加えた後、ノプロモ-3-メチル-2-ブテン1.94gを加え、室温で5時間撹拌した。次いで反応液を水200mlに注入し、10%力性ソーダ水溶液30mlを加えた後クロロホルムで抽出した。クロロホルム層を水洗して芒硝で乾燥し、溶媒を減圧下に留去した。残渣をシリカゲルカラムに吸着させ、ベンゼン-酢酸エチル(10:1, V/V)で溶出すると、黄褐色油状のノシクロプロピルメチル-6-(3-メチル-2-ブテニルチオ)-4-フェニル-2(ノH)-キナゾリノン3.15gが得られた。

mp 163-47

4-フェニル-2(ノH)-キナゾリノン3.08gおよびメタノール10mlを加えて撹拌し、ノプロモオクタタン2.97gを加えて80℃で3時間加熱した。反応液を冷却後クロロホルムで抽出し、クロロホルム層を水洗して芒硝で乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムに吸着させ、クロロホルムで溶出して精製すると、ノシクロプロピルメチル-6-(ノ-オクタニルオキシ)-4-フェニル-2(ノH)-キナゾリノン2.52gが得られた。 融点 118~118.5℃

実施例6

実施例5におけるノプロモオクタタンの代りに、対応するアルコールの反応性誘導体を用い、実施例5と同様に操作することによって下記の化合物が得られた。

ノシクロプロピルメチル-6-(ノ-ペンチルオキシ)-4-フェニル-2(ノH)-キナゾリノン 融点 92.5~93℃

実施例8

実施例7におけるノシクロプロピルメチル-6-メルカプト-4-フェニル-2(ノH)-キナゾリノンの代りに、対応するヒドロキシキナゾリノンを用い、実施例7と同様に操作することによって下記の化合物が得られた。
ノ-エチル-7-(3-メチル-2-ブテニルオキシ)-4-フェニル-2(ノH)-キナゾリノン 融点 136.5~137.5℃
ノシクロプロピルメチル-6-(3-メチル-2-ブテニルオキシ)-4-(2-チエニル)-2(ノH)-キナゾリノン 融点 69~70.5℃

実施例9

実施例7におけるノプロモ-3-メチル-2-ブテンの代りに対応するアルコールの反応性誘導体を用い、実施例7と同様に操作することによって下記の化合物が得られた。
ノシクロプロピルメチル-6-(ノ-ペンチルチオ)-4-フェニル-2(ノH)-

キナゾリノン 融点 73~74℃

実施例 / 0

3-メチル-3-ブテン-1-オール 3.32 およびパートルエンスルホニクロライド 4.08gを混合し、窒素気流中で25%力性ソーダ溶液 3.42gを室温で滴下した後、室温で3時間攪拌した。次に、ノシクロプロビルメチル-6-ヒドロキシ-4-フェニル-2(1H)-キナゾリノン 5.0gおよび力性ソーダ 0.80gの水2ml溶液を加え90℃で1時間攪拌した。冷却後水10mlを加えてクロロホルムで抽出し、クロロホルム層を水洗して芒硝で乾燥し、溶媒を減圧下に留去した。この残渣をシリカゲルカラムに吸着させ、クロロホルムで溶出して精製すると、ノシクロプロビルメチル-6-(3-メチル-3-ブテニルオキシ)-4-フェニル-2(1H)-キナゾリノン 5.07gが得られた。これを酢酸エチル-石油ベンジンから再結晶すると、融点 82.5~83.5℃の黄色針状晶となった。

ル-2(1H)-キナゾリノン / 68gが得られた。これを酢酸エチル-石油ベンジンから再結晶すると、融点 81.5~83.0℃の無色針状晶となった。

実施例 / 3

7-クロロ-ノシクロプロビルメチル-4-フェニル-2(1H)-キナゾリノン / 35gをヘキサメチル硫黄トリアミド 20mlに溶解し、炭酸カリウム / 4gおよびローアミルメルカプタン 0.62gを加えて70℃で5時間攪拌した。冷却後、反応液を氷水に注入し、クロロホルムで抽出して水洗し、クロロホルム層を芒硝で乾燥後減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムに吸着させ、クロロホルムで溶出して精製すると、褐色油状のノシクロプロビルメチル-7-(ローベンチルチオ)-4-フェニル-2(1H)-キナゾリノン 0.9gが得られた。

実施例 / 4

実施例 / 3におけるローアミルメルカプタ

実施例 / 1

実施例 / 0における3-メチル-3-ブテン-1-オールに代り、3-メチルフェニルアルコールを用い、実施例 / 0と同様に操作することによって下記の化合物が得られた。

ノシクロプロビルメチル-6-(3-メチルフェニルエトキシ)-4-フェニル-2(1H)-キナゾリノン

融点 83~84℃

実施例 / 2

水酸化カリウム 0.32gのローアミルアルコール / 0ml溶液にノシクロプロビルメチル-7-メトキシ-4-フェニル-2(1H)-キナゾリノン / 1.74gを加え、65~70℃で15時間攪拌した。冷却後、氷水を加え、クロロホルムで抽出して水洗し、芒硝で乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。残渣をシリカゲルカラムに吸着させ、クロロホルムで溶出して精製すると、ノシクロプロビルメチル-7-(ローベンチルオキシ)-4-フェニル

ンの代りに対応するアルコールを用い、実施例 / 3と同様に操作することによって、下記の化合物が得られた。

ノシクロプロビルメチル-7-(3-メチル-2-ブテニルオキシ)-4-フェニル-2(1H)-キナゾリノン

融点 88~89℃

実施例 / 5

ノシクロプロビルメチル-6-(4-ヒドロキシ-2-メチル-2-ブテニルオキシ)-4-フェニル-2(1H)-キナゾリノン / 58g、電解二酸化マンガンを2.2gおよびベンゼン 50mlの混合物を攪拌下20時間加熱還流した。反応液を冷却後、酢酸を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムに吸着させ、クロロホルムで溶出して精製すると、ノシクロプロビルメチル-6-(3-ホルミル-2-メチル-2-ブテニルオキシ)-4-フェニル-2(1H)-キナゾリノンが得られた。これをエタノール-酢酸エチルから再

結晶すると、融点 $146 \sim 147^\circ\text{C}$ の黄色微細結晶が得られた。

実施例 6

ノシクロプロピルメチル-6-(3-ホルミル-2-メチル-2-プロペニルオキシ)-4-フェニル-2(1H)-キナゾリノン 0.6g をメタノール 20ml に溶解し、シアン化ナトリウム 0.4g、酢酸 0.2g を加えて酸化剤 2.0g を加えて室温で一晩攪拌した。反応液を伊通後伊通を減圧下濃縮し、残渣をクロロホルムに溶解して水洗し、芒硝で乾燥後溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムに吸着させ、クロロホルム-メタノール (40:1) で溶出して精製すると、黄色油状のノシクロプロピルメチル-6-(3-カルボキシ-2-メチル-2-プロペニルオキシ)-4-フェニル-2(1H)-キナゾリノン 0.2g が得られた。これを酢酸エチルから結晶化すると融点 $166 \sim 168^\circ\text{C}$ の黄色微細結晶が得られた。

加えて室温で 10 分間攪拌した後、ノブロモ-3-メチル-2-ブテン 0.9g を加えて $50 \sim 60^\circ$ で 5 時間攪拌した。冷却後反応液を氷水に注入し、酢酸エチルで抽出して水洗し、芒硝で乾燥して溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムに吸着させクロロホルムで溶出して精製すると、黄色油状のノメチル-2-ブテニルオキシ)-4-フェニル-2(1H)-キナゾリノン 1g が得られた。次に、これをエタノール 10ml に溶解し、10% 水酸化カリウム 2ml を加えて 2 時間加熱還流後、反応液を減圧濃縮した。残渣に水 10ml を加えて溶解し、稀塩酸を加えて酸性化すると灰でんが析出した。これを取り出し、水洗して乾燥すると、黄色のノ-カルボキシメチル-6-(3-メチル-2-ブテニルオキシ)-4-フェニル-2(1H)-キナゾリノン 0.9g が得られた。

融点 $226 \sim 230^\circ\text{C}$ (分解)

実施例 7

ノシクロプロピルメチル-6-(ノベンチルチオ)-4-フェニル-2(1H)-キナゾリノン 1.3g をエタノール 100ml に溶解し、過ヨウ素酸ソーダ 2.2g の水 40ml 溶液を加えて攪拌下 20 時間加熱還流した。冷却後氷水に注入して析出品を取り出し、得られた無色沈殿をクロロホルムに溶解してシリカゲルカラムに吸着させ、クロロホルムで溶出して精製し、さらに酢酸エチル-イソプロピルエーテルから再結晶すると、無色針状のノシクロプロピルメチル-6-(ノベンチルスルホニル)-4-フェニル-2(1H)-キナゾリノン 1.2g が得られた。

融点 $134.5 \sim 135^\circ\text{C}$

実施例 8

ノメチル-2-ブテニルオキシ)-4-ヒドロキシ-4-フェニル-2(1H)-キナゾリノン 1.55g をジメチルホルムアミド 10ml に溶解し、ナトリウムメトキシド 0.5g を

実施例 9

6-(3-メチル-2-ブテニルオキシ)-4-フェニル-2(1H)-キナゾリノン 1.69g を酢酸 DMF 20ml に溶解し、6.5% 水素化ナトリウム 0.24g を加えて 65° で 40 分間攪拌した。反応液を冷却して 5-エトキシカルボニルベンチルプロマイド 2.46g を加えて $100 \sim 105^\circ$ で 4 時間攪拌した。冷却後反応液に飽和塩水を加えて酢酸エチルで抽出し、有機層を水洗して芒硝で乾燥後、溶媒を減圧下留去した。油状残渣をシリカゲルカラムに吸着させクロロホルムで溶出して分留精製すると、2-(5-エトキシカルボニルベンチルオキシ)-6-(3-メチル-2-ブテニルオキシ)-4-フェニル-2(1H)-キナゾリノン 1.22g (無色油状 $n_D^{25} 1.5740$) およびノ(5-エトキシカルボニルベンチルオキシ)-6-(3-メチル-2-ブテニルオキシ)-4-フェニル-2(1H)-キナゾリノン 1.05g (黄色油状 $n_D^{25} 1.5886$) が得られた。

実施例 20

ノシクロプロピルメチル-6-ヒドロキシ-4-フェニル-2(ノH)-キナゾリノン 5.0g およびナトリウムメトキシaid 1.85g をDMF 25ml に溶解し、これに5-エトキシカルボニルベンチルプロマイド 7.63g を加えて室温で23時間攪拌した。次いで水50ml で希釈して酢酸エチルで抽出し、有機層を水洗して芒硝で乾燥後溶液を減圧下に留去した。油状残液をシリカゲルカラムに吸着させベンゼン-酢酸エチル(5:2)で彫出して精製すると、ノシクロプロピルメチル-6-(5-エトキシカルボニルベンチルオキシ)-4-フェニル-2(ノH)-キナゾリノン 4.18g が得られた。これをイソプロピルアルコール-イソプロピルエーテルから再結晶すると、融点 114.5 ~ 115.5°C の白色ブリスム晶となった。

実施例 21

実施例 20 におけるノシクロプロピルメ

チル-6-ヒドロキシ-4-フェニル-2(ノH)-キナゾリノン 5.0g およびナトリウムメトキシaid 1.85g をDMF 25ml に溶解し、これに5-エトキシカルボニルベンチルプロマイド 7.63g を加えて室温で23時間攪拌した。次いで水50ml で希釈して酢酸エチルで抽出し、有機層を水洗して芒硝で乾燥後溶液を減圧下に留去した。油状残液をシリカゲルカラムに吸着させベンゼン-酢酸エチル(5:2)で彫出して精製すると、ノシクロプロピルメチル-6-(5-エトキシカルボニルベンチルオキシ)-4-フェニル-2(ノH)-キナゾリノン 4.18g が得られた。これをイソプロピルアルコール-イソプロピルエーテルから再結晶すると、融点 121.5 ~ 122.5°C の無色微細結晶が得られた。

実施例 23

ノシクロプロピルメチル-6-(5-エトキシカルボニルベンチルオキシ)-4-フェニル-2(ノH)-キナゾリノンおよびノ-(5-エトキシカルボニルベンチルオキシ)-6-(3-メチル-2-ブチルオキシ)-4-フェニル-2(ノH)-キナゾリノンを出発原料として用い実施例 22 と同様に操作することによって、各々対応する下記の化合物が得られた。

6-(5-カルボキシベンチルオキシ)-ノシクロプロピルメチル-4-フェニル-2(ノH)-キナゾリノン

融点 187.5 ~ 189°C

ノ-(5-カルボキシベンチル)-6-(3-メチル-2-ブチルオキシ)-4-フェニル-2(ノH)-キナゾリノン

黄色油状 mp 161.5

チル-6-ヒドロキシ-4-フェニル-2(ノH)-

キナゾリノンの代りに、7-ヒドロキシ-

ノ-(5-ベンチル)-4-フェニル-2(ノH)-

キナゾリノンをうい、実施例 20 と同様に

操作することによって、7-(5-エトキシ

カルボニルベンチルオキシ)-ノ-5-ベン

チル-4-フェニル-2(ノH)-キナゾリ

ノンが得られた。融点 99 ~ 100°C

実施例 22

7-(5-エトキシカルボニルベンチルオキシ)-ノ-5-ベンチル-4-フェニル-2(ノH)-キナゾリノン 1.68g をメタノール 20ml に溶解し、10% 水酸化ナトリウム溶液 2ml を加えて3時間還流した後溶液を減圧留去した。残液に1N 塩酸を加えてpH 2とし、析出晶を採取して水洗後乾燥すると、7-(5-カルボキシベンチルオキシ)-ノ-5-ベンチル-4-フェニル-2(ノH)-キナゾリノン 1.57g が得られた。これをイソプロピルアルコール-イソプロピルエーテル

実施例 24

乾燥テトラヒドロフラン 20ml に窒素気流下でジイソプロピルアミン 1.7g および6% 水酸化ナトリウム 0.4g を攪拌しながら加え、これにイソ酪酸 1.02g を室温で滴下した後50°C で15分間攪拌した。次いで冷却し15% 塩化リチウム の 5-ヘキサン溶液 7.43g を0°C で滴下して15分間攪拌後、30 ~ 35°C で30分間攪拌した。これに6-(3-プロモプロポキシ)-ノシクロプロピルメチル-3, 4-ジヒドロ-4-フェニル-2(ノH)-キナゾリノン 2.4g の乾燥テトラヒドロフラン 15ml 溶液を-5 ~ 0°C で滴下した後、35°C で6時間攪拌した。反応液に水を加えて1N-塩酸で弱酸性とした後クロロホルムで抽出し、水洗して芒硝で乾燥し、溶液を減圧下に留去した。残液をシリカゲルカラムに吸着させ、クロロホルム-メタノール(100:1)で溶出して精製すると、ノシクロプロピルメチル-6-(4-

カルボキシ-4-メチルベンチルオキシ)-
3, 4-ジヒドロ-4-フェニル-2 (ノH)
-キナゾリノンの0.65gが得られた。

実施例25

6-(5-カルボキシベンチルオキシ)-
ノシクロプロビルメチル-4-フェニル-
2 (ノH)-キナゾリノン1.1gをクロロホルム25mlに溶解し、トリエチルアミン2mlを加えて冷却し、0~10℃でクロロ炭酸エチル0.3gおよびエタノールアミン0.25gを順次滴下して加えた。室温で2時間攪拌後反応液を水洗し、クロロホルム層を1N塩酸で洗浄後芒硝で乾燥して溶液を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムに吸着させ、クロロホルム-メタノール(50:1)で溶出して精製すると、ノシクロプロビルメチル-6-(3-(3-メチル-2-ブテニルオキシ)-4-フェニル-2 (ノH)-キナゾリノン)1.0gが得られた。これをイソプロピルアルコールから再結晶す

ると、融点164.5~165℃の黄色結晶が得られた。

実施例26

実施例25におけるエタノールアミンの代りにモルホリンを用い、実施例25と同様に操作することによって、ノシクロプロビルメチル-6-(3-モルホリノカルボニルベンチルオキシ)-4-フェニル-2 (ノH)-キナゾリノンが得られた。これをイソプロピルアルコール-イソプロピルエーテルから再結晶すると、融点130~131℃の黄色ブリズム品となった。

実施例27

ノシクロプロビルメチル-6-(3-メチル-2-ブテニルオキシ)-3, 4-ジヒドロ-4-フェニル-2 (ノH)-キナゾリノン3.4gを乾燥DMF40mlに溶解し、6.5g水素化ナトリウム0.52gを加えて55℃で30分間攪拌した後、ブロム酢酸エチル4.71gを加えて50℃で3時間攪拌した。冷却後

反応液を飽和食塩水200mlに注入して酢酸エチルで抽出し、有機層を水洗して芒硝で乾燥後溶液を減圧留去した。油状残渣をシリカゲルカラムに吸着させ、ペンゼン-酢酸エチル(5:2)で溶出して洗浄すると、白色油状のノシクロプロビルメチル-3, 4-ジヒドロ-3-エトキシカルボニルメチル-6-(3-メチル-2-ブテニルオキシ)-4-フェニル-2 (ノH)-キナゾリノン2.9gが得られた。
mp 156.2/156.3/

実施例28

ノシクロプロビルメチル-3, 4-ジヒドロ-3-エトキシカルボニルメチル-6-(3-メチル-2-ブテニルオキシ)-4-フェニル-2 (ノH)-キナゾリノン2.8gをメタノール40mlに溶解し、10g水酸化カリウム水溶液2mlを加えて室温で終夜攪拌した後、反応液を減圧濃縮して残渣を水20mlに溶解し、1N塩酸で中和して油状物をクロロホルムで抽出した。減圧下溶液を留去す

ると黄色油状のノシクロプロビルメチル-3, 4-ジヒドロ-3-カルボキシメチル-6-(3-メチル-2-ブテニルオキシ)-4-フェニル-2 (ノH)-キナゾリノン2.4gが得られた。

実施例29

ノシクロプロビルメチル-6-ヒドロキシ-4-フェニル-2 (ノH)-キナゾリノン5gをメタノール5mlに懸濁し、2.8gナトリウムメトキシドメタノール溶液3.9gを加えて室温で20分間攪拌した後、減圧下に溶液を留去した。残渣にバントイルラクトン5gを加えて約55℃で20時間加熱した。冷却後水を加えて加温下懸濁し、1N塩酸を加えて中和した。洗でんを採取して水洗後乾燥し、クロロホルム50mlに加熱溶解して不溶物を不溶し、溶液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムに吸着させ、クロロホルム-メタノール(50:1)で溶出して精製すると、ノシクロプロビルメチル-6-(3

ーカルボキシ-2,2-ジメチル-3-ヒド
ロキシプロポキシ-4-フェニル-2(ノド)
ーキナゾリノン2,3が得られた。

融点 $121 \sim 122^{\circ}\text{C}$

第1頁の続き

②発明者 青野俊二

豊中市南桜塚3丁目15番3-30
3号

手続補正書 (自発)

昭和56年10月30日

特許庁長官 島田 孝 樹 殿

1. 事件の表示

昭和55年 特許願第 17/521号

2. 発明の名称

新規な2(ノド)ーキナゾリノン誘導体

3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

住 所 大阪市東区北浜5丁目15番地
名 称 (209) 住友化学工業株式会社
代表者 長谷川 周 重
土 方 武

4. 代理人

住 所 大阪市東区北浜5丁目15番地
住友化学工業株式会社内

氏 名 井 施 士 (6146) 木 村 勝 哉
TEL (06) 220-3404

5. 補正の対象

明細書の発明の詳細な説明の項

6. 補正の内容

(1) 明細書第53頁第4行のあとに下記の文章
を加入する。

「実施例30

1-シクロプロピルメチル-4-ヒド
ロキシ-4-フェニル-2(ノド)ーキ
ナゾリノン 11.7gをDMF 50 mlに溶解し、
ナトリウムメトキシド 3.6gを加えて
10分間撹拌した後、4-アセトキシ
3-メチル-2-プロパニルプロマイド
9.05gを滴下し、110°Cで2時間加熱撹
拌した。次いで、反応液を氷水 500 mlに
注入し、クロロホルムで抽出して有機マ
グネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去
して、残渣をシリカゲルカラムに吸着さ
せ、クロロホルムで溶出すると、淡黄色
油状の1-シクロプロピルメチル-4-
(4-アセトキシ-3-メチル-2-プロ

テニルオキシ) - 4-フェニル-2 (ノ
日) - キナゾリノン 9.37g が得られた。
これを酢酸エチルから結晶化すると融点
76~77°C の黄色微細結晶となった。

実施例 31

ノシクロプロビルメチル-6- (4
-アセトキシ-3-メチル-2-ブタニ
ルオキシ) - 4-フェニル-2 (ノ日)
- キナゾリノン 6.50g をメタノール 100
ml に溶解し、10 多水酸化ナトリウム水
溶液 10ml を加えて 2 時間還流した。反
応液を減圧下濃縮し、残液をクロロホル
ムで抽出して、1N-塩酸で洗浄後、水
洗して芒硝で乾燥し、溶液を減圧下留去
すると、ノシクロプロビルメチル-6-
(4-ヒドロキシ-3-メチル-2-
ブタニルオキシ) - 4-フェニル-2
(ノ日) - キナゾリノン 5.5g が得られ
た。これを酢酸エチルから再結晶すると
融点 147~149°C の黄色プリズム晶とな

つた。
- フェニル-2 (ノ日) - キナゾリノン
0.75g を乾燥アセトン 30ml に溶解し、
氷水で冷却下、無水クロム酸 2g の水 6
ml 溶液に濃硫酸 1.8ml を加えて調製した
混液を、内温 5~10°C で滴下した後、
30 分間攪拌し、更に室温で 24 時間攪
拌した。次いで反応液に氷水 100ml を加
えた後、クロロホルムで抽出し、水洗し
て溶液を減圧留去した。残液をシリカゲ
ルカラムに吸着させ、クロロホルム-メ
タノール (50:1) で溶出して精製す
ると、ノシクロプロビルメチル-6-
(3-カルボキシ-2-ブタニルオキシ)
- 4-フェニル-2 (ノ日) - キナゾリ
ノン 0.52g が得られた。これをイソプロ
ピルアルコールから再結晶すると、融点
224.5~225°C の黄色微細結晶となった。

実施例 34

ニコチン酸クロライド塩酸塩 2.37g、
乾燥ベンゼン 5ml 及びトリエチルアミ

ン 10ml を用い、実施例 31 と同様

実施例 32

ノシクロプロビルメチル-6- (4
-ヒドロキシ-3-メチル-2-ブタニ
ルオキシ) - 4-フェニル-2 (ノ日)
- キナゾリノン 2.50g をトルエン 50ml
に懸濁し、電解二酸化マンガン 5.77g を加
えて攪拌下、4 時間加熱還流した。反応
混合物を熱浴過後残渣を減圧下濃縮し、
残渣をシリカゲルカラムに吸着させ、ク
ロロホルムで溶出して精製すると、ノ
シクロプロビルメチル-6- (3-ホル
ミル-2-ブタニルオキシ) - 4-フェ
ニル-2 (ノ日) - キナゾリノン 1.92g
が得られた。これをベンゼンから再結晶
すると、融点 144~145°C の黄色針状晶
となった。

実施例 33

ノシクロプロビルメチル-6- (3
-ホルミル-2-ブタニルオキシ) - 4

ン 1.62g の混合物を単独で 2 時間攪拌し
た。これにノシクロプロビルメチル-
6- (4-ヒドロキシ-3-メチル-2-
ブタニルオキシ) - 4-フェニル-2
(ノ日) - キナゾリノン 0.50g を加え、
4 時間加熱還流した。冷却後、反応液を
水洗し、溶液を減圧留去した。残液をシ
リカゲルカラムに吸着させ、クロロホル
ムで溶出して精製すると、ノシクロブ
ロビルメチル-6- (4-ニコチノイル
オキシ-3-メチル-2-ブタニルオキ
シ) - 4-フェニル-2 (ノ日) - キナ
ゾリノン 0.62g が得られた。これを酢酸
エチルから結晶化すると、融点 143~
143.5°C の黄色微細結晶となった。

実施例 35

実施例 9 における 5-エトキシカル
ボニルベンチルプロマイドの代りに、3
-エトキシカルボニルプロピルプロマイ
ドを用い、実施例 9 と同様に操作する

ことによつて、下記の化合物が得られた。

ノ-(3-エトキシカルボニルプロピル)-6-(3-メチル-2-ブテニルオキシ)-4-フェニル-2-(1H)-キナゾリノン

$\text{IR}_{\text{DMSO}}^{\text{max}}$: 1595 cm^{-1}

実施例 36

ノ-(3-エトキシカルボニルプロピル)-6-(3-メチル-2-ブテニルオキシ)-4-フェニル-2-(1H)-キナゾリノン 0.77 g を実施例 35 と同様にして加水分解することによつて、ノ-(3-カルボキシプロピル)-6-(3-メチル-2-ブテニルオキシ)-4-フェニル-2-(1H)-キナゾリノン 0.72 g が得られた。

融点 180 ~ 182 °C

実施例 37

ノ-(3-メチル-2-ブテニル)-6-ヒドロキシ-4-フェニル-2(1H)

2(1H)-キナゾリノン 1.72 g をメタノール 15 ml に溶解し、10%水酸化ナトリウム水溶液 2 ml を加え、室温で8時間撹拌した。反応液を減圧下蒸餾し、残液を3N塩酸で中和した後、クロロホルムで抽出して水洗し、芒硝で乾燥して溶液を減圧留去すると、黄色油状のノ-(3-メチル-2-ブテニル)-6-(4-ヒドロキシ-3-メチル-2-ブテニルオキシ)-4-フェニル-2(1H)-キナゾリノン 1.47 g が得られた。

$\text{IR}_{\text{DMSO}}^{\text{max}}$: 3375, 1640, 1545, 1225, 760 cm^{-1}

実施例 38

ノ-(3-メチル-2-ブテニル)-6-(4-ヒドロキシ-3-メチル-2-ブテニルオキシ)-4-フェニル-2(1H)-キナゾリノン 0.70 g をアセトン 30 ml に溶解し、無水クロロム酸 1.54 g の水 10 ml 溶液に、濃硫酸 1.8 ml を加えて調製した溶液を氷冷下滴下し、0 ~

-キナゾリノン 1.23 g を DMF 30 ml に溶解し、6.5%水酸化ナトリウム 0.19 g を加え、室温で30分間撹拌した後、4-アセトキシ-3-メチル-2-ブテニルプロマイド 1.73 g を氷冷下加えて1.5時間撹拌した。次いで、反応液を氷水 300 ml に注入し、クロロホルムで抽出して水洗し、芒硝で乾燥後、溶液を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムに吸着させ、クロロホルムで溶出して精製すると、黄色油状のノ-(3-メチル-2-ブテニル)-6-(4-アセトキシ-3-メチル-2-ブテニルオキシ)-4-フェニル-2(1H)-キナゾリノン 1.72 g が得られた。

$\text{IR}_{\text{DMSO}}^{\text{max}}$: 1740, 1650, 1545, 1225, 750 cm^{-1}

実施例 38

ノ-(3-メチル-2-ブテニル)-6-(4-アセトキシ-3-メチル-2-ブテニルオキシ)-4-フェニル-

5 °C で3時間、次いで室温で3時間撹拌した。反応液を氷水に注入し、クロロホルムで抽出して水洗し、硫酸マグネシウムで乾燥して溶液を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムに吸着させ、クロロホルム-メタノール (20:1) で溶出して精製すると、ノ-(3-メチル-2-ブテニル)-6-(3-カルボキシ-2-ブテニルオキシ)-4-フェニル-2(1H)-キナゾリノン 0.50 g が得られた。これを酢酸エチル-石油ベンジンから再結晶すると、融点 174 ~ 175 °C の黄色微細結晶が得られた。

実施例 40

ノ-シクロプロピルメチル-6-ヒドロキシ-4-(3-ビリル)-2(1H)-キナゾリノンと3-メチル-2-ブテニルプロマイドから、実施例 37 と同様にして操作することによつて、ノ-シクロプロピルメチル-6-(3-メチル-2-

ブテニルオキシ) -4-(3-ピリジル)

-2(ノル)-キナゾリノンを得た。

融点 113~114℃」

以 上